

# Enfermedades cerebrovasculares

## Artículo de revisión

KRANION 2007;7:69-78

### Ictus criptogénico y foramen oval permeable: tratamiento mediante cierre percutáneo

L. CALVO ORBE<sup>1</sup>, R. SÁNCHEZ-AQUINO<sup>1</sup>, G. GALEOTE<sup>1</sup>, A. SÁNCHEZ-RECALDE<sup>1</sup>, B. FUENTES<sup>2</sup>, A. ORTEGA<sup>2</sup>, J.L. LÓPEZ-SENDÓN<sup>1</sup>, E. DIEZ-TEJEDOR<sup>2</sup> Y R. MORENO<sup>1</sup>

#### RESUMEN

El foramen oval permeable (FOP) es la ausencia de sellado completo del septo interauricular tras el nacimiento. Se ha descrito una asociación entre la presencia de este defecto y el desarrollo de ictus, en pacientes menores de 55 años, con posibilidad de recidivas del mismo a pesar de tratamiento antiagregante. Por esta razón, el tratamiento del FOP mediante técnicas de cierre percutáneo es una alternativa terapéutica en algunos pacientes. En esta revisión se analiza la utilización racional del cierre percutáneo del FOP en términos de valoración de eficacia y recurrencia de ictus, basándonos en el análisis de las distintas opciones terapéuticas en los estudios publicados hasta la fecha y la experiencia de nuestro centro.

**Palabras clave:** Foramen oval permeable. Cierre percutáneo. Amplatz. Ictus criptogénico.

#### ABSTRACT

The patent foramen ovale (PFO) is the absence of complete sealing of the atrial septum after birth. It has been described an association between this defect and the development of stroke, in patients under 55, with an elevated risk of recurrence despite medical treatment. Because of that, percutaneous closure of the PFO has been established as an alternative approach for these patients. There are contradictory results about this fact, that prevent to enunciate clearly the indications. Herein, we review the rational use of the percutaneous closure of the PFO, in terms of effectiveness and recurrence of stroke, based on the published studies and our center experience. (Kranion 2007;7:??-??)

Corresponding author: Luis Calvo Orbe, lcalvo.hulp@salud.madrid.org

**Key words:** Migraine. Headache. Topiramate. Prevention. Effectiveness.

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología  
Unidad de Cardiología Intervencionista

<sup>2</sup>Servicio de Neurología  
Unidad de Ictus

Hospital Universitario La Paz  
Madrid

#### Dirección para correspondencia:

Luis Calvo Orbe  
Unidad de Cardiología Intervencionista  
Hospital Universitario La Paz  
P.º de la Castellana, 261  
28046 Madrid  
E-mail: lcalvo.hulp@salud.madrid.org

## INTRODUCCIÓN

El FOP es la ausencia de sellado completo del septo interauricular tras el nacimiento y está presente en el ~25% de la población general. Existe una relación tres veces más frecuente entre la presencia de este defecto y el desarrollo de ictus, en pacientes menores de 55 años, y seis veces en el caso de coexistir con un aneurisma del septo auricular (ASA), con un riesgo elevado de recidiva del mismo a pesar de tratamiento antiagregante [3% anual de ictus recurrente o accidente isquémico transitorio (AIT)], muy especialmente en casos con ASA asociado<sup>1</sup>. Por esta razón, en este subgrupo de pacientes puede estar indicado el cierre percutáneo del FOP. Existen resultados contradictorios sobre este hecho, que impiden enunciar claramente sus indicaciones. Por ello, en esta revisión se analizan los resultados de las distintas opciones terapéuticas, basándose en nuestra experiencia y en la revisión de todos los estudios publicados hasta la fecha.

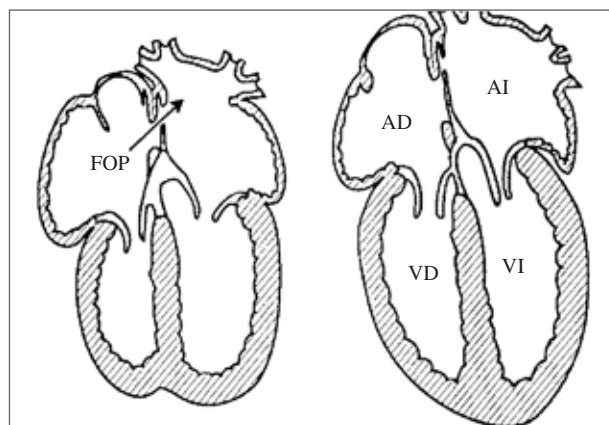
## FORAMEN OVAL E ICTUS: FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo de embolismo paradójico como etiopatogenia del ictus fue descrito por vez primera por Cohnheim J, en 1877, tras realizar una autopsia a una mujer joven que falleció de infarto cerebral. Estableció la hipótesis del paso de un trombo a través del foramen oval presente en la finada<sup>2</sup>.

El foramen oval comunica las circulaciones derecha e izquierda durante la vida intrauterina. En esta etapa, la sangre procedente de la vena umbilical entra a través de la vena cava inferior, en la aurícula derecha, desembocando a través de la válvula de Eustaquio, en la *fosa ovalis*. La aposición del *septum primum*, en el lado izquierdo, y el *septum secundum*, en el lado derecho, mantiene un orificio valvulado de comunicación central, cuya apertura es favorecida por el aumento de presión en el lado derecho. Tras el nacimiento, el aumento fisiológico de la presión en la aurícula izquierda tiende a cerrar dicha comunicación, mediante la aposición de los dos septos, quedando sellado permanentemente el paso entre ambas aurículas (Fig. 1).

Sin embargo, en un pequeño porcentaje de la población, este foramen permanece permeable. Según los hallazgos necrópsicos de diversas series, la prevalencia de FOP es del 20-25% en la población general<sup>3-5</sup>.

El *shunt* derecho-izquierdo en pacientes con un FOP es transitorio y en relación con el aumento de presión



**Figura 1.** Imagen izquierda: foramen oval permeable a los 55 días de gestación. Imagen derecha: foramen sellado tras el nacimiento, al aumentar la presión en la aurícula izquierda.

cíclica en las cavidades derechas, acentuada durante las maniobras de Valsalva. Durante éstas, la presión auricular derecha se incrementa, invirtiendo la dirección del *shunt*, mientras que durante su relajación tiene lugar un brusco aumento del flujo venoso sistémico. En un estudio prospectivo de 148 pacientes con FOP, se detectó que 84 (57%) tenían *shunt* derecha-izquierda en reposo y 136 (92%) en relación con maniobras de Valsalva<sup>6</sup>. Normalmente, pequeños trombos provenientes de los miembros inferiores embolizarían el pulmón, sin una excesiva traducción clínica. Mediante el mecanismo de embolia paradójica, estos pequeños trombos accederían a la circulación sistémica, pudiendo embolizar el tejido cerebral, las arterias coronarias o la retina<sup>7,8</sup>.

La fuente de estos trombos no puede establecerse en la mayoría de los pacientes, y pueden ser de diferentes orígenes. En primer lugar, un origen posible de los trombos son las venas de los miembros inferiores, aunque menos del 15% de los pacientes con ictus criptogénico y FOP presentan trombosis venosa profunda en la flebografía<sup>9</sup>. En segundo lugar, los trombos pueden venir de venas diferentes a las de los miembros inferiores. En un estudio, se encontraron trombos situados en las venas pélvicas mediante venografía por resonancia magnética, en el 20% de los pacientes con ictus criptogénico y FOP<sup>10</sup>. En tercer lugar, la existencia de FOP en sí misma puede representar un foco *in situ* de trombos. De hecho, otra anomalía anatómica en el proceso de aposición de los septos auriculares durante el desarrollo es la formación aneurismática de la membrana oval, o aneurisma del septo auricular (ASA). Éste se caracteriza por la presencia de un tejido fino redundante en la

región de la fosa oval, con una movilidad excesiva. Se presume que dicha hipermotilidad puede inducir la adhesión de partículas fibrinoplaquetarias en el lado izquierdo del aneurisma, pudiendo conducir a una embolia sistémica<sup>11</sup>. Los ASA se han clasificado según su protrusión en la aurícula izquierda o derecha y según su movimiento durante el ciclo respiratorio. El grado de la intrusión que define un ASA es de 10-15 mm<sup>12</sup>. El ASA puede estar abombado persistentemente hacia una de las aurículas, o puede exhibir grandes oscilaciones durante la respiración o el cambio brusco de régimen de presiones. Finalmente, en cuarto lugar, también se ha invocado la aparición de arritmias auriculares subclínicas para explicar la causa de tromboembolia sistémica en esta enfermedad<sup>13,14</sup>.

## FORAMEN OVAL E ICTUS CRIPTOGÉNICO: EPIDEMIOLOGÍA

Se define el ictus criptogénico como aquel ictus acaecido en pacientes sin otras causas cardiológicas, neurológicas ni hematológicas identificables<sup>15</sup>. Aproximadamente el 20-40% de los ictus son criptogénicos, con una distribución que no es consistente con enfermedad de pequeño vaso, existiendo en muchos casos una etiopatogenia de microembolia paradójica<sup>16</sup>. Así pues, la magnitud del problema es grande. Se estima una incidencia anual de 750.000 ictus/año en EE.UU. De éstos, 200.000 se consideran criptogénicos y unos 70.000 son causados en potencia por un embolismo paradójico a través de un FOP<sup>17</sup>.

Sea cual sea el origen de los trombos, la presencia de FOP está claramente aumentada en pacientes con ictus criptogénico en la mayor parte de las series (Tabla 1). Esta incidencia se hace mayor en los pacientes más jóvenes<sup>18</sup>. Según el metaanálisis de Overell JR, et al., la presencia de un FOP, de un ASA, o de ambos fue asociada significativamente a ictus cerebral en pacientes menores de 55 de edad (*odds ratio* 3,1, 6,1, y 15,6, respectivamente)<sup>19</sup>. Esta relación está menos definida en pacientes de más edad<sup>20</sup>.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El método diagnóstico de elección del FOP es la ecocardiografía con contraste, debiendo valorar el paso de microburbujas de aurícula derecha a izquierda tras la inyección endovenosa de suero salino agitado. Así, puede identificarse la causa de hasta un 57% de los ictus de origen no explicado<sup>21</sup>. Además, la ecocardiografía

**Tabla 1. Incidencia de ictus criptogénico en pacientes con FOP**

Autor	Año	Ictus criptogénico	Control	p
Lechat	1988	54%	10%	< 0,01
Webster	1988	50%	15%	< 0,01
De Belder	1992	13%	3%	< 0,01
Di Tullio	1992	47%	4%	< 0,01
Hausmann	1992	50%	11%	< 0,01
Cabanes	1993	56%	18%	< 0,01

grafía transesofágica es superior a la transtorácica para la detección de posibles focos cardioembólicos, y en el caso de presencia de ASA, se admite que, hasta en un 47% de los casos estudiados solamente con ecocardiografía transtorácica (ETT), el ASA puede ser indetectado<sup>22</sup>.

La ecocardiografía, además de diagnosticar la existencia de FOP, puede valorar algunos aspectos anatómofuncionales del tabique interauricular. Esto es importante, porque, como se detallará en otro apartado de esta revisión, la actitud terapéutica ante el FOP depende en gran medida del sustrato anatómofuncional del septo interauricular. Los factores anatómofuncionales de riesgo de ictus son los siguientes<sup>20,23-25</sup>: existencia de ASA, separación de más de 4 mm entre *septum primum* y *septum secundum*, gran tamaño del *shunt* (> 50 burbujas), existencia de *shunt* en reposo, maniobra de Valsalva precediendo al ictus, existencia de infartos en múltiples territorios y orientación de la válvula de Eustaquio hacia el FOP.

La monitorización con Doppler transcraneal (TC) con inyección por vía antecubital de suero salino sonificado es comparable al ETE en la detección de *shunts* debidos a FOP. Sin embargo, el ETE es superior al Doppler TC en cuanto aporta información anatómica directa en relación con el origen y naturaleza del *shunt* o la presencia de ASA<sup>26</sup>.

## FUNDAMENTOS CLÍNICOS

La tasa de recurrencia o mortalidad por un evento embólico cerebral en pacientes con FOP alcanza el 6-8% anual<sup>27</sup>. Al objeto de evaluar la incidencia, recurrencia y posible tratamiento de los eventos isquémicos cerebrovasculares en relación con la anatomía del septo interauricular, se han realizado diversos estudios, que se describen a continuación.

### Estudio francés

En 2001, se publicó un amplio estudio por el grupo francés de Mas JL, et al.<sup>28</sup>, al objeto de evaluar la recurrencia de eventos isquémicos cerebrovasculares en relación con la anatomía del septo interauricular. Se evaluó a una cohorte de 581 pacientes de 18-55 años que habían sufrido un ictus criptogénico. Todos recibieron 300 mg/d de aspirina, a excepción de los pacientes con trombosis venosa profunda o una embolia pulmonar previa, que recibieron warfarina durante 3-6 meses, realizándose un seguimiento de 4 años. En este estudio, se evaluó ecocardiográficamente el septo interauricular (SIA), clasificándose en cuatro patrones anatomofuncionales: a) ausencia de alteraciones del SIA (n = 304; 52,3%); b) presencia de FOP aislado (n = 216; 37,2%); c) presencia de FOP y ASA (n = 51; 8,8%), y d) presencia de ASA sin FOP (n = 10; 1,7%). La recurrencia de ictus después de 4 años de seguimiento fue 0, 2,3, 15,2 y 4,2%, respectivamente (p = 0,04). Según estos resultados, los pacientes jóvenes con ictus criptogénico previo y que presentan un FOP + ASA, presentan un alto riesgo de recurrencia (3,8% anual), a pesar de mantenerse bajo tratamiento con AAS, mientras que la presencia de FOP o ASA aislados no se mostró predictora de riesgo aumentado de ictus recurrente (Fig. 2).

### Estudio PICCS

En el estudio *Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke* se siguió prospectivamente a 630 pacientes<sup>29</sup>, que fueron tratados aleatoriamente con aspirina (325 mg/d) o warfarina (INR medio 2,04). En esta cohorte, 265 pacientes (42%) presentaron un ictus recurrente. En el estudio de ECO transesofágico, los pacientes con ictus criptogénico tenían un incidencia más alta de FOP que aquellos con ictus no criptogénico (39 vs 29%) y una tasa significativamente más

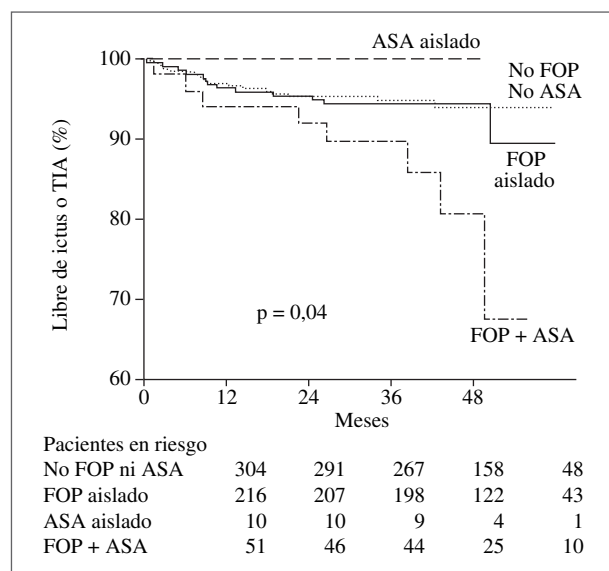


Figura 2. Explicación en el texto (modificado de Mas JL, et al.<sup>28</sup>).

alta de FOP de gran tamaño (20 vs 9,7%). La incidencia total del ASA era 11,5%. Entre todos los pacientes del PICSS no se encontró ninguna relación entre la presencia de FOP aislado y el ictus recurrente o muerte, y en contraste con el estudio francés, tampoco en pacientes con FOP y ASA. No hubo, por otra parte, evidencia de la reducción de riesgo entre los pacientes asignados a warfarina (Tabla 2). El hecho de tener una edad media más elevada en el estudio de PICSS, y mayor prevalencia de hipertensión, diabetes e ictus previo, que los pacientes del estudio francés, hacían más probables las etiologías típicas del ictus tales como aterosclerosis y enfermedad cardíaca. En este sentido, podría esperarse que en el estudio PICSS, el FOP o el ASA tuvieran una relación menos estrecha con el ictus. Además, el hecho de que en el estudio PICSS tuvieran una clara mayor recurrencia del ictus (aproximadamente 15% a los 2 años), es compatible con esta hipótesis.

Tabla 2. Recurrencia de ictus o *exitus* a los 4 años en pacientes asignados a AAS o warfarina

	Warfarina	AAS	OR	p
<b>Grupo completo</b>				
Con FOP (n = 203)	16,5% (n = 97)	13,2% (n = 106)	1,29	0,49
Sin FOP (n = 398)	13,4% (n = 195)	17,4% (n = 203)	0,8	0,40
<b>Grupo con ictus</b>				
Con FOP (n = 98)	9,5% (n = 42)	17,9% (n = 56)	0,52	0,28
Sin FOP (n = 152)	8,3% (n = 72)	16,3% (n = 90)	0,50	0,16

Modificado de Homma S, et al.<sup>29</sup>.

## Estudio SPARC

Posteriormente, se publicó el estudio prospectivo más amplio hasta la fecha (*The Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community*)<sup>30</sup>. Este estudio valoró a 588 sujetos mayores de 45 años del condado de Olmsted, Minnesota. Todos fueron estudiados con ecocardiograma transesofágico, y sus principales resultados fueron: 1) el FOP estaba presente en 140 pacientes (24,3%) y el ASA en 11 (1,9%); 2) en un seguimiento de 5,1 años, 41 pacientes (6,9%) tuvieron eventos cerebrovasculares (AIT, ictus o *exitus* en relación con infarto cerebral); 3) el FOP no fue un predictor independiente de eventos cardiovasculares. De hecho, no se apreció correlación entre el tamaño del FOP con el riesgo de eventos cerebrovasculares, y 4) la presencia de FOP y ASA sí se asoció a un riesgo cuatro veces mayor de eventos cerebrovasculares que el FOP aislado, pero sin alcanzar significación estadística, probablemente, porque el ASA estaba presente en sólo 11 sujetos (1,9%).

Basándose en la cierta disparidad de resultados de los distintos estudios, la ANA (*American Neurology Association*) estableció los siguientes puntos<sup>31</sup>:

- Existen insuficientes datos referente al riesgo del primer ictus en pacientes con anomalías del septo interauricular.
- La existencia de FOP aislado no se correlaciona con incremento claro del riesgo de ictus recurrente o *exitus*, si bien un pequeño aumento o disminución del riesgo no puede excluirse con los datos disponibles actualmente.
- No existe una evidencia actual suficiente para determinar si el ictus criptogénico con ASA aislado aumenta el riesgo de ictus recurrente o *exitus*, comparado con el ictus criptogénico sin alteraciones del septo interauricular.
- La combinación de FOP + ASA posiblemente confiere un mayor riesgo de ictus recurrente, en pacientes menores de 55 años, comparado con otros pacientes con ictus criptogénico sin anomalías de septo atrial.

## ABORDAJE TERAPÉUTICO EN PACIENTES CON ICTUS CRIPTOGENICO Y FOP

Las opciones terapéuticas actuales para la prevención secundaria del ictus en pacientes con una anomalía del SIA, incluyendo FOP y aneurisma del septo

(ASA), incluyen el tratamiento médico (antiagregantes y anticoagulantes), cierre percutáneo y, de forma anecdótica, cierre quirúrgico del FOP.

El tratamiento médico se ha asociado a resultados muy dispares en cuanto a prevención de recurrencias<sup>14-16,18-32</sup>, por lo que hemos asistido a un notable incremento del cierre percutáneo en los últimos años. Sin embargo, en nuestro país continúa siendo un procedimiento poco extendido, habiéndose realizado sólo 182 cierres percutáneos de FOP en 2005 (resultados del registro de actividad publicado por la Sección de Hemodinámica de la Sociedad Española de Cardiología). La opción terapéutica dependerá de varios factores, muy especialmente el tipo de anomalía anatomofuncional del septo interatrial, como se detalla a continuación.

### Tratamiento de los pacientes con ictus criptogénico y FOP aislado

El curso clínico de un paciente con un FOP aislado, que sufra un ictus o AIT y que no reciba tratamiento no está totalmente aclarado. El empleo racional de la aspirina viene dado, además de los datos clínicos, por la evidencia de que las partículas paradójicas asociadas a estos eventos isquémicos transitorios son pequeños agregados fibrinoplaquetarios<sup>33</sup>. La eficacia de la aspirina es sugerida también por el estudio francés, que encontró que, entre los 216 pacientes con un ictus criptogénico que presentaban un FOP aislado, la incidencia de recurrencia bajo tratamiento con aspirina era sólo un 2,3% a los 4 años, comparable al riesgo de los pacientes sin FOP ni ASA (4,2%)<sup>34</sup>. Ello está también apoyado por el estudio PICSS, que no demostró una diferencia estadística entre los efectos de la aspirina y de la warfarina en el riesgo de recurrencia de ictus o *exitus* entre los pacientes con FOP aislado<sup>35</sup>.

### Tratamiento de los pacientes con ictus criptogénico y FOP con ASA

El estudio francés incluyó a 51 pacientes menores de 55 años con ictus criptogénico que tenían FOP + ASA. En este grupo, la incidencia de ictus recurrente a los 4 años en los tratados con aspirina fue 15,2% (razón de riesgo 4,2, en comparación con aquellos sin anomalías del septo atrial). Estos resultados sugieren que serían necesarias terapias más agresivas, tales como warfarina o reparación percutánea/quirúrgica, para



reducir el riesgo de recurrencia. En el estudio PICSS no había diferencia en resultado entre la aspirina y la warfarina en este grupo de pacientes, hecho que apoyaría el tratamiento con cierre percutáneo del FOP en estos casos.

### Tratamiento de los pacientes con ictus criptogénico y ASA aislado

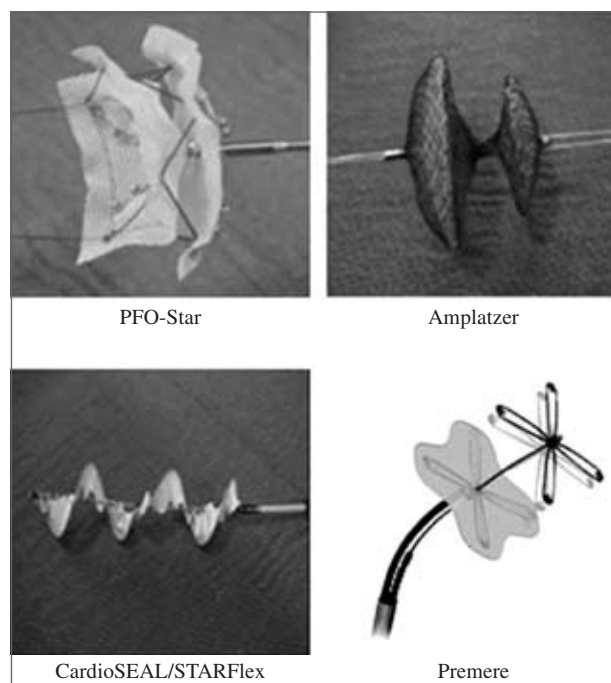
La presencia de un ASA aislado es poco frecuente, y el mejor tratamiento para la recurrencia de ictus en estos casos es confuso. El estudio francés evaluó específicamente a pacientes con un ASA aislado y un ictus criptogénico, donde 10 pacientes tenían un ASA aislado, ninguno de los cuales tuvo recurrencia bajo el tratamiento con aspirina 300 mg/d, si bien abarcaba muy pequeño número de casos. Esto tiene su base fisiológica, puesto que los émbolos se originan probablemente del material del fibrinoplaquetario unido a la superficie auricular izquierda del aneurisma, en relación con los movimientos bruscos de un aneurisma hiper móvil.

## CIERRE PERCUTÁNEO DEL FOP

### Técnica y resultados

Muy básicamente, la técnica del cierre percutáneo del FOP consiste en una punción de la vena femoral, a través de la cual se inserta un catéter que se progresa por la vena cava inferior hasta la aurícula derecha y –a través del FOP– hacia la aurícula izquierda. De esa manera, se permite desplegar el dispositivo que «sella» el FOP. Existen diferentes dispositivos de cierre percutáneo del FOP, pero el más frecuentemente utilizado clásicamente ha sido el Amplatzer, diseñado inicialmente para el cierre percutáneo de la comunicación interauricular. No existen estudios que hayan comparado de forma aleatorizada diferentes dispositivos. No obstante, en el estudio de M. Braun, et al.<sup>37</sup> no se encontraron diferencias en cuanto a tasa de éxito ni complicaciones, utilizando tres tipos de dispositivos de cierre (PFO-Star, Amplatzer y CardioSEAL/STARFlex) (Fig. 3).

La anatomía del FOP no es similar en todos los casos. La longitud de la zona tuneliforme del defecto, la separación entre los septos auriculares y el recubrimiento del ASA incidirán en gran medida en el resultado del cierre percutáneo del FOP<sup>36</sup>, y probablemente con el diseño del dispositivo utilizado.



**Figura 3.** Dispositivos de cierre percutáneo de FOP más frecuentes.

Con independencia del modelo utilizado, el cierre percutáneo presenta unos buenos resultados en cuanto a éxito inicial del procedimiento, presentando una baja tasa de morbimortalidad (Tabla 3). En un análisis prospectivo de resultados en un grupo de 307 pacientes utilizando distintos sistemas de cierre percutáneo, Braun M, et al. obtuvieron éxito del procedimiento del 100%, con complicaciones del mismo poco frecuentes (AIT en el 0,6% de los casos)<sup>37</sup>.

**Tabla 3. Incidencia de complicaciones durante el cierre percutáneo del FOP**

Autores	Braun M, et al.	Windecker S, et al.	Hospital La Paz
Éxito	100%	98%	100%
Emboliz. dispositivo	0,3%	3,9%	0%
Ictus transitorio	0,6%	1,3%	0%
Taponamiento	0%	1,3%	0%
Derrame peric. leve	0%	0%	4,7%
Embolismo aéreo	0%	2,6%	0%
Elevac. transitoria ST	1,6%	0%	0%

Son múltiples las series comunicadas sobre tratamiento percutáneo del FOP. En un análisis conjunto a partir de 10 estudios publicados de cierre percutáneo del FOP después de un primer evento embólico (1.355 pacientes) y seis estudios de tratamiento médico con antiplaquetarios o warfarina (895 pacientes)<sup>38</sup>, la tasa de eventos embólicos recurrentes en 1 año fue 0-4,9% con cierre percutáneo y 3,8-12% con tratamiento médico. La recurrencia de ictus o AIT era más elevada en aquellos que habían sufrido varios eventos cerebrales antes del cierre.

### Indicaciones del cierre percutáneo del FOP

Ante la cierta discrepancia de los datos publicados hasta la fecha, las indicaciones del cierre percutáneo del FOP no están aún claramente establecidas, variando según cada autor en función de la edad, tratamiento médico previo y anatomía del septo auricular.

Si el cierre percutáneo es más eficaz que el tratamiento médico para la prevención del ictus recurrente en presencia de FOP, es un tema de controversia actual, estando pendiente de estudios aleatorizados aún sin concluir. En el estudio PICSS, citado previamente, se analizó además la recurrencia de ictus, AIT o *exitus* en un subgrupo de pacientes con ictus criptogénico, con y sin FOP. Éstos fueron tratados médicamente de forma aleatoria con aspirina o anticoagulación oral y se compararon los resultados con los publicados para el cierre percutáneo. En el estudio PICSS se describió una probabilidad de recurrencia de ictus recurrente, AIT o *exitus* a los 4 años de seguimiento del 8,5% en el grupo de cierre percutáneo, 13,3% con anticoagulante oral y 28,3% con tratamiento antiagregante. Esto no suponía significación estadística al comparar anticoagulación oral frente a antiagregación ( $p = 0,47$ ), o anticoagulación frente a cierre percutáneo ( $p = 0,32$ ), pero sí al enfrentar el tratamiento antiagregante frente al cierre percutáneo ( $p = 0,03$ ). Esta diferencia se hacía más patente en los pacientes con antecedentes de más de un episodio de ictus (Tabla 4).

**Tabla 5. Recurrencia de ictus con cierre percutáneo frente a tratamiento médico**

	Cierre percutáneo	Tratamiento médico	p
Recurrencia ictus/AIT	7,8%	22,2%	0,08
Cierre completo	6,5%	22,2%	0,04
> 1 episodio basal	7,3%	33,2%	0,01

Modificado de Windecker S, et al.<sup>39</sup>.

En 2004 se presentó un estudio realizado por Windecker S, et al.<sup>39</sup>, en el que se comparó el tratamiento médico con el cierre percutáneo del FOP para prevenir la recurrencia del ictus criptogénico. Los resultados mostraron que, en principio, no existía diferencia estadística tratando a los pacientes farmacológicamente o mediante cierre percutáneo para prevención de recurrencias de ictus criptogénico mediado por FOP. Sin embargo, también mostró que al objeto de prevenir dichas recurrencias fue mejor el cierre percutáneo en el caso de que el cierre fuera completo (sin *shunt* residual), o si existía un episodio basal previo (Tabla 5).

Las *guidelines* actuales de las principales sociedades científicas<sup>40</sup> juzgan que existen insuficientes datos para recomendar un tipo de terapéutica en el ictus en presencia de FOP. La FDA, de forma muy restrictiva, justifica el cierre percutáneo del FOP sólo en los casos de recurrencia del ictus a pesar de tratamiento anticoagulante previo<sup>41</sup>. Una pauta propuesta recientemente por Kizer J, et al.<sup>42</sup> sugiere el siguiente algoritmo: 1) en pacientes con ictus criptogénico y FOP: tratamiento anticoagulante durante 6 meses y posteriormente aspirina, y si recurre el ictus, realizar cierre percutáneo del FOP, y 2) en pacientes con ictus criptogénico, FOP y tres factores de riesgo anatomofuncionales (anteriormente descritos): tratamiento anticoagulante de forma indefinida, y si recurre el ictus realizar cierre percutáneo.

No obstante, en la práctica diaria, las indicaciones de cierre percutáneo del FOP no son tan restrictivas,

**Tabla 4. Recurrencia de eventos (ictus, AIT o *exitus*) a 4 años en función del tratamiento**

	CP	ACA	AAS	p ACO vs AAS	p CP vs ACO	p CP vs AAS
Recurrencia de eventos	8,5%	13,3%	28,3%	0,47	0,32	0,03
Pacientes con > 1 evento cerebral	6,5%	17,9%	42,6%	0,33	0,18	0,005

CP: cierre percutáneo; ACA: anticoagulación oral; AAS: aspirina; ACO: anticoagulantes orales.

Modificado de Homma S, et al.<sup>29</sup>.

**Tabla 6. Recurrencia de ictus tras cierre percutáneo del FOP**

Autor	Cita	N	Seguimiento	Recurrencias/año
Bridges	Circulation 1992	36	8 meses	0,0%
Sievert	JACC 1998	46	12 meses	2,1%
Hung	JACC 2000	67	30 meses	3,2%
Windecker	Circulation 2000	80	18 meses	3,4%
Palacios	Circulation 2002	110	27 meses	0,9%
Braun	Eur Heart J 2004	307	24 meses	0,7%

especialmente en algunos países, y en pacientes con ictus criptogénico y FOP la indicación o no de cierre percutáneo del FOP se lleva a cabo de forma individualizada, teniendo en cuenta las características concretas de cada paciente y también la experiencia del equipo de cardiología intervencionista en este procedimiento. En el Hospital Universitario La Paz, se indica el cierre percutáneo en los pacientes menores de 55 años con ictus criptogénico y FOP si cumplen alguno de los siguientes criterios: 1) coexistencia con ASA (aunque sea el primer episodio de ictus); 2) recurrencia del ictus a pesar de tratamiento médico (antiagregante o anticoagulante), y 3) en pacientes con FOP aislado y un primer episodio de ictus criptogénico y en ausencia de tratamiento previo, la indicación se individualiza en función de la coexistencia de varios factores anatomofuncionales de riesgo embólico.

### **Manejo antiagregante y anticoagulante tras el procedimiento**

La recurrencia de ictus o AIT tras el cierre percutáneo del FOP, aunque poco frecuente, puede ocurrir. En la tabla 6 se muestra la tasa de recurrencia tras el cierre percutáneo del FOP en varios estudios.

En la recurrencia del ictus tras el cierre percutáneo del FOP, Meier analizó la posible influencia de distintas variables, demostrando que únicamente el cierre incompleto del FOP, manteniendo un *shunt* residual, presentó una correlación con dichas recurrencias. Otras variables, como el sexo, la edad, la presencia o no de ASA, o la ocurrencia de complicaciones durante el procedimiento, no se asociaron con mayor riesgo de recurrencia del ictus. Martín F, et al.<sup>43</sup> describieron que el *shunt* residual ligero aparece aproximadamente en el 55,5% de los cierres percutáneos, inmediatamente después del procedimiento, pasando al 49, 47 y 33% a las 24 h, 6 meses y 1 año, respectivamente. Probablemente, este hecho

tiene relación con la endotelización progresiva del dispositivo y, por lo tanto, con mayor impermeabilidad del mismo. Estos hechos refuerzan la idea de la importancia que supone el cierre completo del FOP. En este sentido, los diseños de nuevos dispositivos han de tener este objetivo como una de sus mayores prioridades. No obstante, si bien la persistencia de un pequeño *shunt* favorece la recurrencia del ictus, el hecho de que en un 45-77% de los casos no quede ningún *shunt* tras la implantación del dispositivo hace pensar que puede haber otros mecanismos implicados en la recurrencia del ictus tras el procedimiento, como la embolización directa desde el ASA o la formación de trombos secundarios a arritmias auriculares subclínicas.

El fundamento de tratamiento de Kizer J, et al.<sup>42</sup>, manteniendo temporalmente un tratamiento anticoagulante previo a la indicación de cierre percutáneo, se basa en que, al presumir que la fisiopatología del ictus criptogénico con FOP es el embolismo paradójico de trombos venosos ricos en fibrina, el agente farmacológico idóneo serían los dicumarínicos. Además, el estudio PICSS sólo mostró ventajas en el cierre percutáneo frente al tratamiento con aspirina, pero no frente a anticoagulación oral. Probablemente, la reducción progresiva del *shunt* inicial apoye la administración posprocedimiento de anticoagulación oral durante 3-6 meses, asumiendo este periodo como el necesario para la endotelización completa del dispositivo.

### **EXPERIENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ**

En el Hospital Universitario La Paz, existe un interés especial en el cierre percutáneo del FOP, tanto por parte del Servicio de Neurología como por la Unidad de Cardiología Intervencionista. Las indicaciones anteriormente descritas son relativamente restrictivas, pero dejan lugar a la individualización en función de las



características clínicas y anatomofuncionales de cada paciente.

En nuestro centro, el procedimiento se realiza siempre con el paciente sedado y bajo intubación oro-traqueal, y disponiendo de ecocardiografía transesofágica continua durante todo el procedimiento. Se efectúa profilaxis de endocarditis mediante la administración de 2 g de cefalozina ev. 30 min antes del inicio del procedimiento. La técnica consiste en la punción de la vena femoral derecha, y a través de un introductor se progresa una guía por la vena cava inferior hasta aurícula derecha. Se introduce un catéter orientado hacia el FOP, atravesando con la guía el septo interatrial, y dejándolo situado en la vena pulmonar superior izquierda. Posteriormente, se retira el catéter y se introduce un sistema vaina-dilatador a través del cual se introduce el dispositivo. En la mayor parte de los casos, hemos utilizado el dispositivo Amplatzer (Medical Corporation PFO Occluder). Una vez que el dispositivo ha llegado a la aurícula izquierda, se libera el disco ocluidor en aurícula izquierda, y posteriormente el disco ocluidor de la aurícula derecha. Solamente cuando ambos elementos ocluidores están bien posicionados geoméricamente y comprobándose mediante el ETE que no existe paso de contraste (suero agitado), es liberado definitivamente el mecanismo ocluidor. El paciente es trasladado posteriormente a la reanimación durante unas horas, pudiendo ser dado de alta a las 24 h del procedimiento. Recientemente realizamos el procedimiento con ECO intracardiaco, sin requerir ecografía durante el procedimiento.

Hasta ahora, en nuestro centro hemos realizado el cierre percutáneo de FOP en 21 pacientes, de los cuales el 81% tenía ASA, y el 86% *shunt* derecha-izquierda de forma basal (100% con la maniobra de Valsalva). La clínica previa fue ictus en 10 casos (48%), AIT en 10 (48%) y síndrome platipnea-ortodeoxia en un caso. Sólo hubo una complicación menor (derrame pericárdico sin compromiso hemodinámico que se resolvió espontáneamente), sin que hubiera ninguna complicación mayor. Hasta ahora, durante el seguimiento clínico, no ha ocurrido ninguna recurrencia de ictus en estos pacientes.

## CONCLUSIÓN

Puede admitirse que el cierre percutáneo del FOP es una técnica eficaz, con alta tasa de éxitos y baja incidencia de complicaciones, asumiendo una recurren-

cia de ictus del 0,7-3,4% anual, permanencia de un pequeño *shunt* residual y admitir otros posibles mecanismos implicados. En España se ha triplicado el número de cierres percutáneos del FOP en los últimos 3 años, sin bien sus indicaciones aún no están uniformemente establecidas.

En nuestro centro, con los datos disponibles hasta la fecha, se ha establecido la indicación del cierre percutáneo del FOP en las siguientes situaciones:

- Primer episodio de ictus criptogénico en presencia de FOP y ASA.
- Recurrencia de ictus en presencia de FOP, a pesar de tratamiento antiagregante o anticoagulante.
- En pacientes con FOP, con un primer episodio de ictus criptogénico y en ausencia de tratamiento previo con antiagregante, la indicación o no de cierre percutáneo se lleva a cabo de forma individualizada, en función de la coexistencia de factores de riesgo anatomofuncionales.

En definitiva, la idoneidad de una u otra actitud terapéutica no está aún sancionada. Su refrendo dependerá en gran medida de los futuros estudios prospectivos y aleatorizados puestos ya en marcha, entre los que destaca el *Randomized Clinical Trial Comparing the Efficacy of Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale (PFO) with Medical Treatment in Patients with Cryptogenic Embolism*, dirigido por B. Meier, Hospital Insel, Berna. Éste es un estudio multicéntrico con ocho hospitales, con intención de incluir 500 pacientes menores de 60 años, con ictus criptogénico previo y FOP, y en el cual se aleatorizan a tratamiento médico con coumadina o cierre percutáneo. Este estudio comenzó en febrero de 2000 y se espera sea concluido en marzo de 2008.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Halperin J, Fuster V. Patent foramen ovale and recurrent stroke: another paradoxical twist. *Circulation* 2002;105:2580-2.
2. Cohnheim J. Thrombose und Embolie: Vorlesung ubre allgemeine Pathologie. Berlin: Hirschwald; 1877. p. 134.
3. Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, Giles TD. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:613.
4. Hara H, Virmani R, Ladich E, et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1768.
5. Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. *Stroke prevention: assessment of risk in a community*. *Mayo Clin Proc* 1999;74:862.
6. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne

- Study. Lausanne Stroke with Paradoxical Embolism Study Group. *Neurology* 1996;46(5):1301-5.
8. Caes FL, Van Belleghem YV, Missault LH, et al. Surgical treatment of impending paradoxical embolism through patent foramen ovale. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1559.
  9. Stolberger C, Slany J, Schuster I, et al. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med* 1994;120:347.
  10. Cramer SC, Rondorf G, Maki JH, et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) Study. *Stroke* 2004;35:46-50.
  11. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* 1999;99:1942.
  12. Mugge A, Daniel WG, Angermann C, et al. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation* 1995;91:2785.
  13. Falk RH. PFO or UFO? The role of a patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Am Heart J* 1991;121:1264-6.
  14. Berthet K, Lavergne T, Cohen A, et al. Significant association of atrial vulnerability with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke* 2000;31:398-403.
  15. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al., the TOAST investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993;24:35.
  16. Belkin RN, Kisslo J. Atrial septal aneurysm: recognition and clinical relevance. *Am Heart J* 1990;120:948.
  17. Broderick J, Brott T, Kothari R, et al. The Grater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. *Stroke* 1998;29:415-21.
  18. Berthet K, Lavergne T, Cohen A, et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke* 2000;31:398.
  19. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172.
  20. Hausmann D, Mugge A, Becht I, et al. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and association with cerebral and peripheral embolic events. *Am J Cardiol* 1992;70:668-72.
  21. DeRook FA, Comess KA, Albers GW, et al. Transesophageal echocardiography in the evaluation of stroke. *Ann Intern Med* 1992;117:922-32.
  22. Mugge A, Daniel WG, Angermann C, et al. Atrial septal aneurysm in adult patients: a multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation* 1995;91:278.
  23. Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, Quhenberger F. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med* 2000;109:456-62.
  24. Serena J, Segura T, Pérez-Ayuso MJ, et al. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: a case control study. *Stroke* 1998;29:1322-8.
  25. De Castro S, Salandín V, Cavarretta E, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolia implications. *Stroke* 2000;31:2407-13.
  26. Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, et al. *Neurology* 2004;62:1042-50.
  27. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-51.
  28. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345(24):1740-6.
  29. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002;105(22):2625-31.
  30. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(2):440-5.
  31. Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, et al. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62:1042.
  32. Halperin J, Fuster V. Patent foramen ovale and recurrent stroke: another paradoxical twist. *Circulation* 2002;105:2580-2.
  33. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126 Suppl 3:483-512.
  34. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345(24):1740-6.
  35. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002;105(22):2625-31.
  36. Marshall AC, Lock JE. Structural and compliant anatomy of the patent foramen ovale in patients undergoing transcatheter closure. *Am Heart J* 2000;140(2):303-7.
  37. Braun M, Gliach V, Boscheri A, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale (PFO) in patients with paradoxical embolism. Periprocedural safety and mid-term follow-up results of three different device occluder systems. *Eur Heart J* 2004;25(5):361-2.
  38. Khairy P, O'Donnell CP, Landberg MJ. Transcatheter closure vs. medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli: a systematic review. *Ann Intern Med* 2003;139(9):753-60.
  39. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:750-8.
  40. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(Suppl):483-512.
  41. Maisel WH, Laskey WK. Patent foramen ovale closure devices: moving beyond equipoise. *JAMA* 2005;294:366-9.
  42. Kizer J, Devereaux R. Patent foramen ovale in young adults with unexplained stroke. *N Engl J Med* 2005;353:2361-72.
  43. Martin F, Sánchez P, Doherty MD, et al. *Circulation* 2002;106:1121-6.